

**FACULTE DE MEDECINE DE PARIS**

**ANNEE 1970**

**THESE**

**N<sup>o</sup>**

477

**POUR LE**

**DOCTORAT EN MEDECINE**

**(Diplôme d'Etat)**

**P A R**

**Robert CONSTANTIN**

Né le 15 janvier 1944 à BOULOGNE-BILLANCOURT (92)

Interne à l'Hôpital d'Elbeuf

*PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . .*

**L'ASTHME AUX ISOCYANATES**

**Contribution à l'étude de l'intoxication**

**par inhalation d'isocyanates aromatiques**

Président : Mr. J.B. DEPARIS, Professeur

**EDITIONS A. G. E. M. P.**



**40 RUE PASCAL PARIS**



# FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

**THESE**

N<sup>o</sup>

POUR LE

**DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

P A R

**Robert CONSTANTIN**

Né le 15 janvier 1944 à BOULOGNE-BILLANCOURT (92)

Interne à l'Hôpital d'Elbeuf

*PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . .*

**L'ASTHME AUX ISOCYANATES**

**Contribution à l'étude de l'intoxication  
par inhalation d'isocyanates aromatiques**

Président : Mr. J.B. DEPARIS, Professeur



A ma Femme,

A ma Famille,

A ma Belle-Famille.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41549902\\_0006](https://archive.org/details/IA41549902_0006)

A Monsieur le Professeur J.B. DEPARIS

Professeur de Clinique Médicale à la  
Faculté de Médecine de Paris

qui a bien voulu nous faire  
l'honneur de présider cette thèse.



A Monsieur le Docteur LUTIER

Médecin-Chef de l'Hôpital d'Elbeuf

qu'il reçoive ici le témoignage  
de notre immense reconnaissance pour  
l'Enseignement Clinique qu'il nous  
prodigue avec tant de bienveillance.



## INTRODUCTION - HISTORIQUE

Parmi les nuisances respiratoires récentes liées à l'emploi de corps organiques volatils dans l'Industrie des matériaux de synthèse, l'intoxication par inhalation d'isocyanates s'est révélée particulièrement redoutable par son extrême toxicité de très basses concentrations, par son atteinte constante des voies respiratoires, et par la survenue possible de cas authentiques de sensibilisation asthmatique.

Les isocyanates ont été, ces dernières décennies, utilisés pour la fabrication de matériaux plastiques, les polyuréthanes, dans des laques synthétiques, dans des caoutchoucs de synthèse et dans des adhésifs.

Par la méconnaissance première de leur nocivité, des cas très graves d'insuffisance respiratoire, et dont plusieurs furent mortels, ont été enregistrés à partir de 1950.

La première publication relative à cette intoxication fut signée par deux auteurs français, MM. S. FUCHS et P. VALADE, et date de 1951.

Dans un atelier d'essai de fabrication d'un matériau plastique cellulaire, une mousse de polyuréthane, ils ont enregistré 9 cas d'intoxication sur les 12 employés, selon un mode assez stéréotypé :

Après une période de travail normal sans incidents, variable de 8 jours à 2 mois, apparaissaient une irritation conjonctivale, un larmolement, des picotements pharyngés et laryngés.



Puis des troubles respiratoires s'installaient avec une toux rebelle et une oppression thoracique à type de dyspnée asthmatiforme entraînant l'arrêt du travail. En même temps une insomnie, une anorexie, un amaigrissement étaient notés. Après quelques médications symptomatiques amenant la régression des troubles, le retour à l'atelier était marqué par la réapparition et l'exacerbation des symptômes respiratoires, avec dans 5 cas une crise aiguë d'oppression intense, à type d'asthme, obligeant les ouvriers à abandonner définitivement l'atelier de fabrication. Après élimination de la responsabilité des autres matériaux utilisés dans cette fabrication, les deux auteurs français ont mis en cause le rôle exclusif du diisocyanate de toluène, et pratiqué une expérimentation animale sur des chiens, des lapins et des cobayes, et ils ont constaté, d'une part la bonne tolérance de ce produit par voie sous-cutanée et trans-cutanée, d'autre part la survenue de manifestation d'irritation respiratoire après inhalation, avec des lésions de broncho-pneumonie chez un cobaye sacrifié.

Après cette première publication de 1951, les auteurs allemands, anglais, américains et de nombreux pays, ont relevé à leur tour des cas d'intoxication par inhalation d'isocyanates organiques, en même temps qu'ils complétaient le tableau clinique et rapportaient d'autres manifestations pathologiques plus rares. Ils ont soulevé l'hypothèse d'une sensibilisation au vu de la différence des réponses selon les individus : MARCHAND, 1963, rapporte le premier cas de sensibilisation en France; et MANTZ, 1966, pratique des aérosols de provocation chez des sujets suspects de sensibilisation. Les Ecoles américaines ont tenté l'évaluation d'une concentration maximale admissible de sécurité : ZAPP, 1957; BRUGSCH et ELKINS, 1962. L'étude spirographique de l'importance individuelle du bronchospasme, entreprise par SWENSSON, 1955, a été poursuivie à l'échelon de toute une Entreprise : GANDEVIA, 1963; WILLIAMSON, 1963; et PETERS, 1968.

Tandis que les Hygiénistes Industriels mettaient en oeuvre différentes mesures pour supprimer le risque, les méthodes de microdosages atmosphériques sont apparues (EHRLICHER, 1956; MARCALI, 1957).



Enfin les Chimistes mettaient au point des isocyanates organiques beaucoup moins volatils, et par suite beaucoup moins nocifs.

Tout risque n'a pourtant point disparu, comme en témoignent nos cas personnels reçus dans le Service de Médecine de l'Hôpital d'Elbeuf en septembre 1968. Le très faible nombre de publications originales en langue française sur cette intoxication nous a incité à nous intéresser à la littérature étrangère, et c'est cet essai de synthèse des données actuelles que nous présentons ici.



## EPIDEMIOLOGIE

Bien que décrite et isolée pour la première fois en France, cette intoxication semble être demeurée relativement rare dans notre pays :

- rapport princeps de FUCHS et VALADE (1951).
- cas de MARCHAND et coll. (1963), dans le Nord.
- rapport de MANTZ et coll. (1966), de Strasbourg.

D'autres pays ont été beaucoup plus sévèrement touchés, en particulier la République Fédérale Allemande avec l'emploi de laques Desmodur-Desmophen, où de nombreux cas ont été rapportés, et les Etats-Unis, dans les Usines de fabrication de mousse de polyuréthane, dans lesquelles purent être entreprises des études collectives de toxicité, et l'étude des seuils de T.L.V. (Threshold Limit Value), ou concentration maximum admissible.

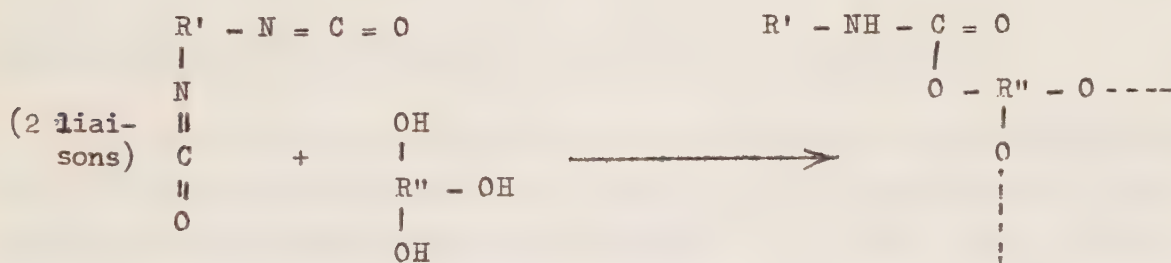
En France, l'incidence a certainement été plus importante que la littérature publiée ne permet de le penser : d'une part en raison du manque d'informations à la disposition du Corps Médical, d'autre part, il semble possible que les moyens matériels de prophylaxie et de dépistage dont disposent ici les Spécialistes d'Hygiène Industrielle et les Médecins du Travail n'aient pas l'ampleur des moyens accordés à nos confrères d'Outre-Atlantique.



## PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES ISOCYANATES

### ET APPLICATIONS INDUSTRIELLES

Les isocyanates sont des composés ayant des radicaux isocyanates :  $R - N = C = O$ . S'ils possèdent au moins 2 tels radicaux, ils peuvent participer à l'élaboration de hauts polymères. Le procédé de polyaddition consiste à faire réagir un polyisocyanate (Desmodur) avec un polyalcool (Desmophen) selon la réaction :



Diisocyanate + Polyalcool = Polyuréthane.

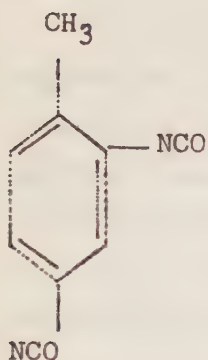
Parmi la centaine de polyisocyanates connus, les quatre plus fréquemment employés sont :

- 1 - le diisocyanate de toluène (généralement en mélange des 2 isomères : 65 % de 2-4 diisocyanate et 35 % de 2-6 diisocyanate, commercialisé sous le nom de Desmodur T).
- 2 - le 1-5 diisocyanate de naphtylène, qui est l'un des plus dangereux.

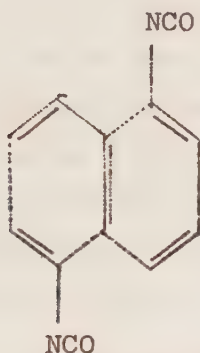


3 - le 4-4' ou p-p' diisocyanate de diphenyl-méthane, commercialisé en solution xylénique sous le nom de VULCABOND IX.

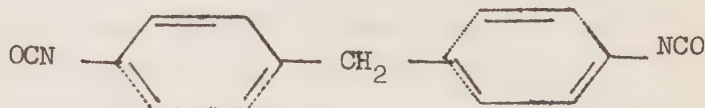
4 - l'industrie des matières plastiques utilise encore des isocyanates à haut poids moléculaire, très peu volatils, tel le 4-4'-4" triisocyanate de triphényl-méthane (Desmodur R).



2-4 diisocyanate  
de toluène ou TDI



1-5 diisocyanate  
de naphtylène  
ou NDI



4-4' diisocyanate de  
diphénylméthane ou MDI

LA NOCIVITE particulière des isocyanates est en rapport :

1 - avec la très grande réactivité des radicaux isocyanates pour les composés possédant un atome d'hydrogène H susceptible d'être remplacé par un atome de sodium, tels les radicaux - OH, - COOH, - NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. In vitro et in vivo, ils se lient très bien avec les protéines.

2 - à leur tension de vapeur élevée.

|                                       | point d'ébullition                | tension de vapeur                 |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Desmodur T = TDI                      | 132°C/16 mm Hg<br>246°C/760 mm Hg | à 25°C : 2,3 X 10 <sup>-2</sup>   |
| Desmodur 15 = NDI                     | fusion à 127° C                   |                                   |
| Desmodur 44V = MDI<br>ou Vulcabond IX | 195° C/5 mm Hg                    | à 25° C, environ 10 <sup>-5</sup> |



SOLVANTS : ils réagissent et sont détruits par l'eau et les alcools. Des solutions sont obtenues dans les esters, les cétones, les hydrocarbures aromatiques ou chlorés.

APPLICATIONS :

1 - Laques de polyuréthane.

Elles sont obtenues par la mise en présence extemporanée de polyesters contenant des radicaux libres - OH (Desmophènes de l'Industrie Allemande) avec des diisocyanates (les Desmodurs). En raison des sérieuses intoxications survenues au début de leur emploi avec les diisocyanate d'hexaméthylène et diisocyanate de toluène, on a substitué à ces isocyanates volatils d'autres isocyanates moins volatils tels le Desmodur L ou le diisocyanate de diphénylméthane.

2 - Fibres synthétiques : polymères linéaires obtenus à partir de glycols et de diisocyanates.

3 - Mousses de polyuréthane.

L'Hygiéniste Industriel distingue les mousses flexibles obtenues par action du diisocyanate de toluène sur des polyesters, et les mousses rigides dans lesquelles l'isocyanate utilisé est le plus souvent le diisocyanate de diphénylméthane, beaucoup moins volatil (cf. supra).

Dans la fabrication de ces mousses, l'agent moussant est souvent un Fréon, mais il a été possible d'ajouter un surplus d'isocyanate qui, en présence d'eau, produisait du  $\text{CO}_2$  comme agent propulsant. Cette dernière réaction très exothermique augmentait le risque d'élever la teneur atmosphérique en isocyanates (ZAPP 1957, WALWORTH 1959).

L'apparition sur le marché américain de pistolets permettant de pulvériser in situ la mousse de polyuréthane, utilisée par exemple comme isolant thermique de canalisation, a été l'occasion à ses débuts de plusieurs cas très sévères d'atteinte respiratoire.



4 - Caoutchouc : des polyesters linéaires, tels que le glycol-ester d'acide adipique, sont liés avec des isocyanates, tels que le 1-5 diisocyanate de naphtylène. Des catalyseurs, diamines, dialcools sont adjoints.

5 - Colles : employées par exemple pour coller des caoutchoucs sur des textiles, des métaux, ou des articles de céramique.



## PATHOLOGIE

Le mode de réaction aux expositions industrielles d'isocyanates est assez uniforme et se traduit principalement par une irritation des voies respiratoires, plus ou moins sévères, dès qu'a été atteinte la concentration dangereuse.

### I - A CONCENTRATIONS FAIBLES ET MOYENNES

Après un délai d'exposition, très variable selon l'importance de la concentration atmosphérique en isocyanates, et généralement compris entre 15 jours et 6 mois, les signes d'irritation sont progressivement ressentis par les sujets exposés. Si la concentration est très importante, les symptômes broncho-pulmonaires peuvent se manifester dès le premier contact.

Parmi les premiers signes de la période prodromique, les sujets atteints se plaignent fréquemment de "rhume", d'irritation des muqueuses, en particulier une conjonctivite, une gorge douloureuse. Le coryza, la toux sont aussi souvent notés.

Les premiers signes d'intolérance peuvent apparaître après quelques heures de contact, mais bien plus souvent le sujet se plaint après plusieurs jours ou plusieurs semaines de travail au même poste. Il apparaît aussi fréquemment une insomnie nocturne, une asthénie et une anorexie qui peut amener un amaigrissement important.



Les petits signes régressent au début très rapidement quand l'ouvrier quitte son poste et disparaissent le soir, mais chaque reprise de travail est marquée par la réapparition et l'exacerbation des symptômes précédents.

Une dyspnée s'installe, avec polypnée, douleurs thoraciques, des céphalées et une toux importante rebelle au traitement symptomatique. Cette toux peut être sèche ou peut ramener une expectoration muqueuse. A ce stade l'examen clinique mettra en évidence l'existence d'une bronchite asthmatique avec grésillement pharyngé, râles sous-crépitaants disséminés dans les deux champs pulmonaires. La radiographie pulmonaire ne montre pas d'images anormales, hormis la possibilité de tares antérieures. L'exploration fonctionnelle pulmonaire montrera l'importance et le degré du bronchospasme qui est toujours présent à ce stade.

## II - A CONCENTRATIONS ELEVEES

Ce tableau de dyspnée asthmatique survient généralement après plusieurs mois d'exposition à des concentrations faibles. Mais il peut survenir d'emblée, 24 heures après le premier contact dans les cas d'intoxication importante.

On a pu observer des oedèmes pulmonaires dans les cas les plus sévères.

## III - SURVENUE POSSIBLE DE SENSIBILISATION ASTHMATIQUE

A côté du tableau général dans lequel on peut observer une irritation des voies respiratoires chaque jour plus importante chez le travailleur quotidiennement exposé, on a remarqué l'existence de cas authentiques de sensibilisation où des sujets ont présenté des manifestations asthmatiques typiques, à la suite d'une exposition minime : la traversée d'un atelier, l'ouverture d'un placard où un ouvrier arrêté entreposait sa combinaison de travail.



Ces cas sont beaucoup plus rares et ont été l'objet de discussions de la part de tous les auteurs. Cet aspect sera discuté plus loin, au chapitre Immunologie.

#### IV - AUTRES MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES PLUS RARES

##### A - Les lésions dermatologiques.

Les lésions dermatologiques ont été rapportées après manipulation des isocyanates, mais rarement. Il s'agit dans tous les cas de dermatoses à type d'érythème guérissant sans complications, avec parfois transitoirement un oedème local et apparition de vésicules.

Dans le cas le plus typique, le malade de MARCHAND (1963) avait en outre d'une inhalation massive de T.D.I., plongé les mains dans le liquide. Il apparaît, outre un bronchospasme sévère, une éruption érythémateuse et prurigineuse correspondant aux parties immergées. L'éruption disparaîtra au bout de huit jours.

Les projections au niveau des yeux de produit pourraient causer des conjunctivites sévères.

Selon HOGSDON (1960) les isocyanates sont des irritants primaires de la peau à indice bas de causticité.

ZAPP (1957) a effectué, quant à lui, plus de 200 patchtests avec le produit final : la mousse de polyuréthane, et ne note aucune réponse d'irritation cutanée.

B - JENNINGS et GOWER (1963) ont rapporté deux cas de purpura thrombopénique.

Le premier survint chez un inspecteur du travail qui, lors de certaines vérifications, a pu être exposé à des doses massives. Trois semaines après le premier contact, il présente une dyspnée asthmatiforme si importante qu'il est hospitalisé.



Il est traité quelque temps par Pénicilline et Sulfamide, puis présente au 14ème jour d'hospitalisation un purpura généralisé cutanéomuqueux. La NFS révèle une éosinophilie à 14 % et surtout une chute plaquettaire à  $10.000/\text{mm}^3$ , qui s'améliora sous corticothérapie. Mais des épistaxis à répétition annoncent une rechute deux mois plus tard avec une thrombopénie à  $6.000/\text{mm}^3$ , et temps de saignement à 25 minutes. Le myélogramme montrait une moëlle très cellulaire à mégacaryocytes normaux. Les auteurs posent le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique. Une splénectomie amena la guérison. Revu six mois plus tard, il n'avait pas représenté de thrombopénie, mais il persistait une légère dyspnée d'effort.

Le deuxième cas est celui d'un ingénieur exposé depuis 3 semaines dans la même usine de produits chimiques, fabriquant du polyuréthane à partir du TDI. Sa dyspnée est si importante, avec toux et expectoration muqueuse que l'hospitalisation est nécessaire. On recherche systématiquement la thrombopénie et le syndrome hémorragique. L'observation et les numérations sanguines successives montrèrent un purpura pharyngé transitoire, à  $30.000$  plaquettes par  $\text{mm}^3$  avec myélogramme normal. Les deux auteurs anglais concluent formellement à une sensibilisation plaquettaire par le diisocyanate de toluène, du type intoxication au Sedormid (Apronal).

C - CHLUD et ZEITLHOFFER, 1967, rapportent la survenue d'une artériopathie oblitérante, survenant aux quatre membres et apparue 4 ans après une intoxication très sévère par inhalation de diisocyanate de naphtylène, ayant provoqué une bronchopneumopathie sévère avec dyspnée séquellaire invalidante pendant plus de 2 ans. Ce sujet jeune, 40 ans, ne présentait ni diabète, ni hypercholestérolémie, ni passé évoquant une artérite infectieuse. Les auteurs autrichiens ne concluent pas formellement à un rapport de cause à effet avec l'atteinte respiratoire par l'isocyanate 4 ans auparavant.



D - BAADER, 1956, a observé l'association, avec une atteinte respiratoire gravissime, d'une colite ulcéreuse hémorragique, et l'autopsie révéla une réticulose généralisée à petites cellules, avec des infiltrats de cellules réticulaires de la rate, des lymphatiques des hyles pulmonaires, du foie, des reins et des parois du tube digestif ainsi que des artères pulmonaires et des bronches. Il s'agit très vraisemblablement d'une association fortuite.

#### V - FREQUENCE RESPECTIVE DES SYMPTOMES

|                              | MANTZ<br>66 cas | MAZON<br>7 cas | ensem-<br>ble | BRUCKNER<br>mini-<br>mes | 26 CAS<br>surdo-<br>nés | sensibi-<br>lisés |
|------------------------------|-----------------|----------------|---------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|
| Dyspnée<br>asthmatoïde       | 100 %           | 7              | 55 %          | 0                        | 9/16                    | 5/5               |
| Toux                         | 71 %            | 7              | 70 %          | 0                        | 13/16                   | 5/5               |
| Bronchite                    | 63 %            | -              | -             |                          |                         |                   |
| Pharyngite                   | 57 %            | -              | 55 %          | 2/5                      | 12/16                   | 0                 |
| Fièvre                       | 33 %            | -              | -             |                          |                         |                   |
| Douleurs<br>thoraciques      | 27 %            | 7              | 50 %          | 0                        | 8/16                    | 5/5               |
| Expectoration<br>muqueuse    | 21 %            | -              | -             |                          |                         |                   |
| Rhinite                      | 12 %            | -              | 50 %          | 0                        | 16/16                   | 5/5               |
| Céphalées                    | 10 %            | -              | 19 %          | 0                        | 5/16                    | 0                 |
| Erythème                     | 9 %             | -              | -             |                          |                         |                   |
| Conjonctivite                | 9 %             | -              | 88 %          | 2/5                      | 16/16                   | 5/5               |
| Foyer broncho-<br>pulmonaire | 9 %             | -              | -             |                          |                         |                   |
| Hémoptysie                   | 4 %             | 4              | -             |                          |                         |                   |
| Sinusite                     | 3 %             | -              | -             |                          |                         |                   |



## VI - PATHOLOGIE COMPAREE DES PRINCIPAUX ISOCYANATES UTILISES

Le plus grand nombre de publications se sont intéressées au diisocyanate de toluène (TDI). Trois autres produits ont été ou sont encore utilisés et leur pathologie est tout-à-fait comparable.

Le DIISOCYANATE D'HEXAMETHYLENE est le plus volatil. C'est un liquide très dangereux pour la peau et les yeux, qui a pu donner des réactions irritatives respiratoires sévères. Actuellement il a totalement disparu des fabrications.

Le DIISOCYANATE de NAPHTYLENE (NDI) a donné une série de troubles respiratoires : pharyngite, bronchite, et même une petite épidémie de bronchite asthmatiforme chez 8 employés d'une usine tchèque d'élastomère de polyuréthane (HASSMAN, 1968). Ces troubles en rapport avec une panne du système de ventilation ont régressé sans séquelles. CHLUD et coll. 1963, ont rapporté un cas très sévère avec des séquelles d'insuffisance respiratoire pendant plus de deux ans.

Le DIISOCYANATE de DIPHENYLMETHANE (MDI), dont l'indice de volatilité est beaucoup plus faible, a longtemps passé pour être exempt de toute nocivité jusqu'au jour où LONGLEY en 1964 rapporta une épidémie de symptômes respiratoires assez importants (toux, douleurs thoraciques, oppression et dyspnée asthmatiforme) parmi 12 travailleurs qui se tenaient à une distance de 20 à 40 mètres de la cabine de pulvérisation, dans une entreprise industrielle de mousse rigide de polyuréthane.

Sa concentration ne devient dangereuse que s'il est chauffé au-dessus de 60° C., ou bien s'il est pulvérisé.

MUNN, 1965, rapporte 2 cas certains où la symptomatologie clinique évoque une sensibilisation asthmatique (crises s'aggravant progressivement, par contact quotidien, déclenchement à basses concentrations n'affectant pas les compagnons).

- L'un fut observé chez un ouvrier fabricant, pour des décors de télévision, des faux rochers en matière synthétique.



- L'autre chez un démonstrateur des services techniques, qui dut ainsi changer de travail.

## VII - L'APPORT DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

A - L'hyper-éosinophilie sanguine est très souvent notée.

Les taux sont variables selon les auteurs, surtout selon les critères proposés pour dénombrer les cas d'intoxication, et oscillent entre 5 et 15 %.

- Le cas extrême est celui de CHLUD, 1963, qui nota une éosinophilie à 28 %, et lors de l'arrêt de la corticothérapie survint un rebond à 34 %.

- SILVER, 1963, dans un cas personnel relève 28 %.

- JOHNSTONE, 1957, parmi 17 travailleurs atteints, rapporte 8 cas d'éosinophilie s'étendant de 2 à 8 %.

- MARKHAM, 1967, chez un sujet sensibilisé trouve une éosinophilie à 11 %.

- WOODBURY, 1956, rapporte 3 cas d'éosinophilie après syndrome asthmatique au TDI, allant de 8 à 13 %.

L'éosinophilie est un bon élément d'appoint pour évoquer une sensibilisation, mais elle peut avoir aussi une origine irritative, surtout quand son taux dépasse 20 %.

L'éosinophilie dans les crachats, beaucoup plus spécifique de l'asthme n'est que rarement signalée, mais elle n'a été que rarement recherchée.

B - La radiologie.

La radiographie pulmonaire standard est le plus souvent normale. Les quelques anomalies signalées sont, soit en rapport avec une surinfection, soit due à une tare antérieure : foyer bronchopneumonique ou légère accen-  
tuation de la trame broncho-vasculaire.



La radioscopie montre parfois des signes d'emphysème en période de dyspnée. MANTZ, 1966, note alors une réduction des courses diaphragmatiques et une hyperclarté rétrocardiaque.

C - La bronchoscopie ne fut pratiquée que 2 fois.

- Le malade de MARCHAND, 1963, présentait une rougeur de la muqueuse bronchique. Il n'y avait ni spasme, ni modification du calibre des grosses bronches, ni hypersécrétion.

- SEIDEL et POHLE, 1960, notent peu après une intoxication aiguë une muqueuse bronchique rouge, terne avec tendance à l'aplatissement des orifices bronchiques. Ces deux auteurs allemands pratiquèrent une bronchographie lipiodolée qui montra une amputation périphérique des arbres bronchiques rétrécis.

D - La biopsie n'a jamais été effectuée après irritation par les isocyanates. Toutefois HERZOG et PLETSCHER (Schweiz. Med. Wschr., 1955, 477) ont pratiqué des biopsies sur des bronches irritées par d'autres gaz nocifs (formaldéhyde, vapeurs d'acides) et ont noté à l'examen histologique une desquamation, une perte des cils et une métaplasie épithéliale.

E - Les données de l'exploration fonctionnelle respiratoire.

SWENSSON, 1955, a le premier pratiqué une étude ventilatoire sur les ouvriers atteints. Chez 3 malades il trouva des signes d'emphysème.

Selon MANTZ, 1966, au cours de l'accès de bronchospasme, le tableau spirométrique est celui d'un "emphysème aigu caractérisé par une chute des réserves d'air mobilisables, et une augmentation du volume résiduel".

Après plusieurs jours, le profil spirométrique se normalise dans la plupart des cas, tandis que d'autres présentent encore des signes manifestes d'emphysème à des degrés variables.



Le malade de MARCHAND, en 1963, avait une VEMS amputée de 36 % et une sensibilité nette à l'acétyl-choline avec un seuil à 200 mcg. Cette tendance au bronchospasme persistait encore gravement après 5 mois.

KESSLER, 1960, rapporte le cas d'un chimiste chez Eastman KODAK qui accusait un syndrome asthmatique après des expositions intermittentes au TDI. Immédiatement après l'exposition, une spirographie montra une CV réduite à 2,88 l., une VEMS abaissée à 1,33 l. avec VEMS/CV à 46 %. Quatre mois plus tard, la CV avait récupérée à 4,36 l., la VEMS était à 2,35 l. et le rapport VEMS/CV à 54 %.

MAXON, 1964, étudia une série de cas survenus dans la région new-yorkaise, consécutifs à une intoxication par le TDI contenu dans un vernis synthétique. La concentration atmosphérique était en moyenne de 0,10 ppm. Un syndrome d'intolérance avec toux et dyspnée se développa après une période de 30 minutes à 3 semaines. Les études ventilatoires étaient soit subnormales, soit fortement abaissées, la moyenne étant une baisse sur la CV à 75 % de la normale, la VEMS moyenne de 2,1 l. et le rapport VEMS/CV à 60 % sur l'ensemble des 7 travailleurs étudiés. Ces troubles avaient entièrement récupérés après 2 mois de traitement et d'éviction.

WILLIAMSON, 1963, étudie en détail six sujets suspects de sensibilisation au diisocyanate de toluène et au diisocyanate de diphenylméthane, dans une grande entreprise de produits chimiques anglaise. Toutes les conditions de sécurité avaient été remarquablement respectées puisque la concentration atmosphérique de TDI était le plus souvent indosable et, sauf quelques incidents momentanés, inférieure à 0,02 ppm.

Chez un premier sujet, après une inhalation de TDI pendant 1 minute et élévation transitoire de la concentration à 0,2 ppm., incident dû à un renversement accidentel, il observa une symptomatologie clinique caractéristique, et la spirométrie montra une chute de 10 % sur la CV et la VEMS, réversible par aérosol d'isoprénaline. Quatre heures plus tard, la symptomatologie clinique avait disparu et la spirographie retrouva ses valeurs habituelles. C'est l'exemple d'un incident bref après une exposition minime.



Un autre sujet présenta une symptomatologie identique de toux improductive et dyspnée. Il n'accusa qu'une chute très modérée de la capacité vitale, mais avec un effondrement de la VEMS à 1,6 l.

Tandis que son compagnon de travail qui avait reçu la même exposition, récente et les mois précédents, présentait les mêmes signes cliniques, et à la spiropgraphie une CV conservée et une VEMS abaissée, mais dans une proportion moindre.

Chez un dernier sujet, devant des troubles similaires d'oppression thoracique, de toux improductive et d'insomnie, et dont l'histoire suggérait une sensibilisation, la spiropgraphie ne se trouva absolument pas modifiée, sans différences entre la prise matinale du travail et la fin de la journée, et non modifiée au cours des jours suivants. Cette absence de tout signe de bronchospasme objectif permit à WILLIAMSON d'éliminer l'hypothèse d'une intoxication par les isocyanates, et vu le terrain psychique particulier avec une note élevée d'angoisse, il attribua les signes cliniques à une infection respiratoire banale, avec une forte surcharge due à l'anxiété.

Le même auteur (WILLIAMSON, 1962) rapporte aussi l'étude - témoin faite sur 18 travailleurs, sélectionnés pour des postes exposés sur des critères respiratoires sérieux et manipulant dans des conditions d'hygiène très sévères.

L'étude, portant sur plusieurs mois, montra qu'il n'y avait aucune atteinte respiratoire clinique et les études ventilatoires ne montrèrent absolument aucun déficit, ni individuel, ni statistique.

L'auteur anglais conclut en insistant sur l'intérêt d'un examen médical d'embauche très sérieux pour tous les sujets exposés au risque, avec une attention particulière pour les antécédents pulmonaires. Il faut refuser tout terrain allergique et surtout pratiquer une exploration fonctionnelle pulmonaire à la visite d'embauche, seule base de travail solide pour toute comparaison ultérieure.

CANDEVIA, 1963, a étudié les effets des vapeurs de diisocyanate de toluène au cours de la semaine de travail.



Les sujets étaient les 12 employés d'une usine de mousse de polyuréthane, en Australie. Les conditions de travail étaient particulièrement misérables : ventilation très faible, masques de protection illusoires et concentration atmosphérique aux alentours de 0,9 ppm.

On a ainsi pu constater des chutes significatives sur la VEMS :

- au cours de la journée de travail, en moyenne - 0,18 l., récupérant en grande partie durant la nuit.

- au cours de la semaine de travail de 5 jours, chute moyenne de 0,35 l., récupérant complètement pendant le week-end.

La comparaison entre fumeurs et non-fumeurs permet d'observer chez les grands fumeurs de cigarettes :

- une sensibilité accrue à l'aérosol d'histamine,

- une chute plus importante de leur VEMS au cours de la journée de travail,

- une corrélation étroite entre la baisse de la VEMS pendant la journée et la baisse après aérosol d'histamine.

Ces modifications spirométriques ne sont pas réversibles par un aérosol d'isoprénaline, mais par contre elles peuvent être prévenues par l'absorption préventive, matin et midi, d'un composé d'aminophylline.

#### VIII - EVOLUTION

A - Si le malade est soustrait suffisamment tôt à l'atmosphère polluée, les troubles respiratoires régressent rapidement sous l'effet d'une thérapeutique symptomatique.

B - Plusieurs cas d'insuffisance respiratoire grave et invalidante ont été rapportés à la suite d'inhalations trop prolongées ou massives.

MARCHAND, 1963, rapporte que plusieurs mois après une intoxication sévère par le TDI, son malade conserve une dyspnée d'effort, avec une tendance au bronchospasme caractérisée par une sensibilité accrue à l'aérosol d'acétylcholine.



BAADER, 1956, cite le cas particulièrement dramatique d'un ouvrier de 33 ans ayant manipulé imprudemment des vernis synthétiques à base de TDI. A la suite d'une intoxication aiguë avec tableau asthmatique, insomnie et amaigrissement de 30 kg., il présentait encore 18 mois après une bronchite grave avec à l'examen radiologique des bronchectasies bilatérales.

LEUPOLD, 1960, présente le cas très sévère d'une déchéance respiratoire progressive avec bronchectasies, étalée sur 6 ans, à la suite d'asthme bronchique dû à une exposition de 2 jours seulement au diisocyanate de toluène.

C - On a signalé la possibilité d'une anosmie séquellaire.

D - BAADER, 1956, a rapporté en détail 4 cas mortels.

L'analyse des conditions de l'intoxication et des renseignements fournis par l'autopsie est instructive.

1 - Le cas de REINL survint à la fabrication de mousse de polyuréthane. Il apparut une dyspnée asthmatiforme qui évolue vers une insuffisance respiratoire permanente et aboutit en 4 ans à un état cachectique. L'autopsie révéla un tableau de coeur pulmonaire chronique, avec emphyème bulleux diffus des poumons, une hypertrophie cardiaque, un foie de stade et un tableau d'anasarque : pleurésie et ascite.

2 - SCHURMANN rapporte le cas d'un jeune travailleur de 35 ans, qui laquait des planchers depuis 1 an avec des laques D-D. Il présenta plusieurs crises d'asthme, un exanthème urticarien étendu et décéda dans un tableau d'asthme aigu. L'autopsie révéla une bronchite étendue et une pneumonie d'installation récente avec oedème pulmonaire.

3 - LEDERER observa l'intoxication d'un menuisier de 42 ans par des laques Desmodur-Desmophen, qui ne reçut qu'une exposition aux isocyanates limitée à 13 heures. Il présenta 3 jours plus tard des douleurs cervicales. Au 11ème jour apparut un asthme avec douleurs thoraciques auquel s'associa une gingivite et la chute des dents.



Il décéda au 28ème jour dans un état d'asthme aigu. La vérification anatomique révéla une atteinte inflammatoire aiguë de tout le tractus respiratoire avec rougeur des muqueuses, gingivite à cellules séreuses, laryngite aiguë, une trachée hémorragique et oedémateuse. Au niveau pulmonaire il y avait hyperhémie capillaire et oedème.

4 - BAADER étudia un sujet victime d'un travail de peinture. L'exposition fut limitée à 4 jours. Il apparut un tableau de trachéo-bronchite qui évolua en 4 mois vers une bronchopneumonie résistante au traitement antibiotique, avec en outre une colite ulcéro-hémorragique. L'autopsie constate l'existence d'une pneumonie à foyer et une bronchite purulente, ainsi que l'association probablement fortuite d'une réticulose généralisée à petites cellules.

Au total la vérification anatomique des cas à évolution fatale a révélé que le décès était en rapport :

- soit à une insuffisance respiratoire suraiguë,
- soit à un tableau d'emphysème ayant évolué vers le coeur pulmonaire chronique,
- soit, et c'est le plus fréquent, à une surinfection.



## LES APPORTS DE LA PATHOLOGIE EXPERIMENTALE

Les premiers essais pratiqués sur les animaux remontent à 1941, c'est-à-dire bien avant l'utilisation sur le plan industriel des isocyanates. Leurs résultats, s'ils eussent été publiés, auraient peut-être permis d'éviter les premières intoxications gravissimes lors de la mise sur le marché des laques de polyuréthanes.

Pratiquée à l'Institut d'Hygiène du Travail de la S.A.IG.FARBEN par GROSZ et HELLRUNG, l'inhalation de Desmodur T (le TDI) provoquait sur des souris, des lapins et des chats, une irritation des muqueuses des voies respiratoires et des conjonctives. L'autopsie des animaux révéla un oedème pulmonaire, des aspects de trachéobronchite et de pneumonie, et çà et là des lésions rénales (étude non publiée rapportée par BAADER, 1956).

A - HENSCHLER, 1962, étudia l'intoxication aiguë et soumit des cobayes et des rats à des inhalations de 6 heures consécutives. Il constata que les concentrations de 10, 5 et 1 ppm sont mortelles par la survenue de graves péribronchites et bronchopneumonies abcédées. Pour 24 expositions de 6 heures à 0,5 ppm, les rats les plus jeunes succombent, les plus âgés survivent et les lésions pulmonaires semblent alors régresser complètement après quelques mois.

B - KLAVIS, 1959, étudia expérimentalement chez le lapin l'action de l'inhalation du NDI (diisocyanate de naphtylène), et conclut que pour expliquer les lésions des fonctions pulmonaires, à côté de la bronchiolite oblitérante, il faut tenir compte des graves destructions du revêtement alvéolaire, évoquant une pneumonie desquamative.



Par contre, hormis ces lésions aiguës, il n'a pas pu vérifier l'existence d'un processus fibroblastique plus important sur l'interstitium pulmonaire.

C - NIEWENHUIS et coll., 1965, se sont attachés à préciser l'effet sur les animaux de la toxicité chronique à de bas niveaux de concentration de TDI.

Ils soumettre à une série d'exposition à une concentration de 0,1 ppm, à raison de 6 heures par jour, 5 fois par semaine pendant 3 mois, des lapins, des cobayes et des rats.

En cours d'expérience, ces animaux manifestent durant la première heure un certain inconfort, une hyperactivité disparaissant à la fin de chaque séance. Après chaque exposition, il existe une polypnée et les rats semblent léthargiques et hypoactifs. Après une série de 10 expositions les rats, qui semblent être les animaux les plus sensibles, sont gênés même après les épreuves et l'auscultation permet d'entendre des râles.

Quand l'animal est sacrifié immédiatement après les premières expériences, l'anatomopathologie ne montre que très peu de signes. Après 3 mois il y a des lésions importantes sous forme de trachéite, de bronchite, et surtout des zones de bronchopneumonie et de bronchiectasie purulente; et ceci confirme l'hypothèse de FRIEBEL et LUCHTRACHT selon laquelle le TDI paralyse les mécanismes de protection naturelle et ouvre la porte à l'infection secondaire. De nombreux rats présentaient en outre des proliférations de tissu fibreux des parois bronchiolaires allant jusqu'à entraver partiellement le passage de l'air (Bronchiolitis Fibrosa Obliterans).

D - Par d'autres voies d'administration, les isocyanates organiques sont beaucoup moins dangereux.

L'injection sous-cutanée de quantité même importante de TDI chez le cobaye ne donne pas de réaction générale (FUCHS et VALADE, 1951).

Par voie orale, la DL 50 chez le rat est très élevée : 5.800 mg/kg (ZAPP, 1957).



E - En résumé, le TDI possède sur les animaux de laboratoire une activité irritative respiratoire très importante, égale ou même supérieure à celle constatée chez l'homme, qui se manifeste par des lésions aiguës de l'épithélium bronchique, et dont l'importance est proportionnelle à la dose inhalée.

Trois éléments ressortent de ces études :

- l'importance des lésions desquamatives dans les intoxications suraiguës léthales,
- l'importance de la surinfection,
- la survenue à la suite d'une exposition chronique d'une bronchiolite oblitérante.



## L'ETUDE DES SEUILS DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

HENSCHLER, 1962, a effectué quelques essais sur 6 volontaires de l'Institut de Toxicologie de Würzburg, afin de préciser les premiers symptômes de l'intoxication aiguë et de préciser les seuils de toxicité. De cette étude se dégagent la MAC (Maximum Ceiling Value) et l'EEL (Emergency Exposure Limit). Ces volontaires furent soumis à l'inhalation pendant 30 minutes d'une concentration établie au préalable.

- à 0,01 et 0,02 ppm : aucune odeur, aucun symptôme.
- à 0,05 ppm : l'odeur est perçue par tous comme "typique".  
Elle n'est plus perçue après la 6ème minute. Après 10 minutes, on note une légère irritation conjonctivale décrite comme une envie de pleurer sans pleurer.
- à 0,075 ppm, l'odeur est plus forte et perçue plus longtemps.  
La brûlure des yeux, sans larmes, survient après 3 minutes.
- à 0,1 ppm, les volontaires ont la sensation d'être "enrhumés" (symptômes nasaux et oculaires).
- à 0,5 ppm, il y a larmolement, coryza et irritation pharyngée.
- à 1 ppm, on ne peut rester que 5 minutes.

STRAYER, 1959, soumit 24 volontaires à un essai linéaire unique d'élévation de la concentration atmosphérique.

Pour 50 % des sujets :



- détection de l'odeur à 0,4 ppm.
- irritation du nez et la gorge à 0,5 ppm.
- odeur appréciable à 0,8 ppm.

EHRLICHER, 1956, pratiqua des essais similaires avec d'autres résultats :

- légère odeur aromatique à 0,13 ppm.
- odeur définie sans irritation à 0,60 ppm.
- sensation de cuisson des yeux et du nez à 1,9 ppm.
- sévère irritation des yeux et des voies respiratoires à 3,9 ppm.

MUNN, 1960, donne les valeurs suivantes :

- odeur définie de 0,1 à 0,2 ppm.
- concentration irritante : plus de 0,2 ppm.

MANTZ, 1966, pratiqua des aérosols de provocation à la dose de 0,005 ppm pendant 10 mn chez des sujets qui étaient déjà des malades suspects de sensibilisation et enregistra une baisse des volumes d'air mobilisables.

Au total, on ne peut que constater la discordance entre les différents seuils proposés, différences provenant des techniques variées utilisées pour les dosages atmosphériques concomitants. Néanmoins, tous les auteurs s'accordent à reconnaître que le seuil de perception, en moyenne 0,1 ppm est bien supérieur à la limite de sécurité pour une exposition chronique (TLV) de 0,02 ppm. En outre dans les applications de peintures, l'odeur des solvants peut masquer celle de l'isocyanate organique utilisé.



## PATHOGENIE - RECHERCHES IMMUNOLOGIQUES

Dans la plupart des cas connus d'intoxication par les isocyanates, le mécanisme le plus souvent en cause est un processus irritatif direct. L'irritation peut raisonnablement être mise en accusation lorsque le niveau de la concentration atmosphérique est élevé, quand l'importance des symptômes augmente brutalement lors d'une maladresse de manipulation, amenant temporairement une teneur élevée du produit toxique dans l'air.

Mais plusieurs observateurs ont décrit la survenue de syndrome asthmatique déclenché par l'inhalation d'une quantité infime d'isocyanates organiques. Par exemple le malade de DODSON, 1966, était rentré chez lui après une grave crise dyspnéique au TDI. Une nouvelle crise est déclenchée le jour où il entre dans un petit cabinet dans lequel il entreposait sa combinaison de travail.

Ces faits suggèrent donc que, à côté d'une réponse générale par irritation des voies respiratoires, il puisse exister une réponse véritable d'hypersensibilité chez quelques individus.

BRUCKNER et coll., 1968, étudiant globalement les cas d'intolérance au diisocyanate de toluène dans une grande entreprise de produits chimiques du Michigan, classent les sujets atteints selon 3 "profils" typiques.

1 - la réponse minime, avec signes oculaires, buccaux et pharyngés.

2 - la réponse au surdosage, lors de hautes concentrations atmosphériques dues soit à des renversements accidentels de liquide, soit à l'inobservation des précautions inhérentes à leur manipulation.



La séméiologie comprend les signes précédents ainsi que, selon la dose, une céphalée puis toux, respiration superficielle et oppression thoracique. L'état asthmatique ne se voit que pour la concentration la plus élevée, mais ne se retrouve plus pour les concentrations modérées.

3 - La sensibilisation, établie sur les critères suivants :

- exposition aux isocyanates.
- présence d'un syndrome asthmatique.
- période de latence supérieure à 14 jours avant la première crise d'asthme.
- asthme déclenché par l'inhalation de très petites quantités.

Le fait le plus marquant est que sur les 5 sujets retenus comme sensibilisés, 4 ont un passé allergique : 2 eurent des rhinites allergiques polliniques, et 2 firent des réactions allergiques médicamenteuses à la pénicilline et aux sulfamides.

Sur les cinq travailleurs sensibilisés, les notions suivantes ont été clairement mises en évidence :

- avant les grandes crises d'asthme, il a existé un intervalle libre au cours duquel il fut noté des signes d'irritation, larmoiement, toux, pharyngite sur une période allant de 2 mois à 5 ans. Dans tous les cas, les signes d'irritation devenaient progressivement plus sévères et plus précoces au fur et à mesure que le nombre des expositions s'accumulait.

- le temps de latence entre le début de chaque contact et la crise d'asthme était de 2 à 6 heures initialement.

L'intervalle exposition-réponse se raccourcit par la suite au point que les symptômes de bronchospasme apparaissaient en 1 ou 2 minutes après inhalation d'une dose infime d'isocyanates.

Pour DODSON, 1966, les antécédents allergiques personnels ou familiaux sont de règle dans les cas où il apparaît une allergie au TDI. Sur son expérience de près de 20 cas, il ne rapporte qu'un cas d'asthme authentique avec absence certaine de passé allergique.



## I - LES ETUDES ALLERGOLOGIQUES

A - L'éosinophilie sanguine, fréquemment rapportée, n'est pas pathomonomique d'un état d'hypersensibilité. Outre que ses causes peuvent être multiples, elle a été relevée dans quelques cas de bronchospasme par inhalation massive d'isocyanates.

B - L'étude du pouvoir histaminopexique plasmatique (PHP).

Chez le sujet normal, le plasma sanguin est doué d'un pouvoir histaminopexique de l'ordre de 30 à 35 %. Chez le sujet allergique, le plasma sanguin ne capte pas l'histamine du fait de l'absence d'une gammaglobuline spécifique, la plasmapexine I. Le pouvoir histaminopexique du plasma est donc abaissé (PARROT).

Un autre test recherche aussi le déficit en plasmapexine : la séroagglutination du latex sensibilisé à l'histamine (MIKOL et RENOUX) par le sérum d'un sujet allergique est diminuée.

Notre observation personnelle présente le cas d'un homme qui présentait des crises d'asthme dues au contact répété avec les vapeurs de diisocyanate de diphenylméthane. Son pouvoir histaminopexique plasmatique était notablement diminué.

C - L'augmentation de la sensibilité bronchique à l'acétylcholine a été notée dans les cas de sensibilisation par MARCHAND, 1963, et MANTZ, 1966.

Ce seuil, normalement de 10.000 ou 20.000 mcg, peut être très abaissé et particulièrement chez les patients qui réagissent par une amputation massive de leur capacité ventilatoire lors de l'intoxication isocyanatique : seuil à 200 mcg. chez le malade de MARCHAND.

D - MANTZ, 1966, a réalisé un aérosol de provocation de diisocyanate de toluène à 0,005 ppm pendant 10 minutes chez 6 malades afin de démontrer par une épreuve de responsabilité le rôle exclusif de l'isocyanate, et observa :



- sur la VEMS : baisse, soit nulle, soit jusqu'à 45 % avec des chutes moyennes de 25 et 30 %.
- la CV chute un peu moins vite : baisse soit nulle, soit jusqu'à 38 % avec des chutes moyennes de 10 et 15 %.
- ces troubles ne sont pas réversibles par aérosol d'adrénaline.

Le même auteur remarque aussi que les sujets qui semblent résistants à cet aérosol provocateur peuvent avoir des réactions retardées 2 à 6 heures après l'épreuve, aussi franches. MANTZ attribue cette différence à la sensibilité cholinergique des bronches : ceux qui réagissent immédiatement sont fort sensibles à l'acétyl-choline avec seuil abaissé à 1000 mcg. Les réactions retardées correspondent aux malades ayant une sensibilité cholinergique normale.

Au cours de l'épreuve, la plupart des sujets (5 sur 6) ont réagi cliniquement par une toux suivie de polypnée superficielle sifflante à prédominance expiratoire, avec un élément sécrétoire beaucoup plus marqué que dans l'asthme classique. Ces symptômes, identiques à ceux des inhalations toxiques survenues sur le lieu de travail, durèrent en général 24 heures. L'emphysème fut en outre vérifié par la radioscopie.

C - Les tests cutanés pratiqués par patch-test, scarification, ou intra-dermo réaction à l'aide d'une solution d'isocyanate ont toujours été négatifs ou ininterprétables.

En effet, les isocyanates sont décomposés en solution aqueuse et les solutions dans les solvants organiques ont jusqu'à présent donné des réactions inflammatoires par irritation primaire (MANTZ, 1966 et nos propres essais).



## 2 - IMMUNOCHIMIE ET RECHERCHE D'ANTICORPS

Dès les premiers cas connus de syndrome asthmatique, on a cherché à mettre en évidence les éléments du conflit antigène-anticorps, sensé être à la base de la réaction d'hyper-sensibilité. Les premiers résultats positifs en matière d'isocyanates ne datent que des dernières années.

A - SCHEEL, 1964, a réussi la préparation d'un antigène approprié en conjugant le diisocyanate de toluène à l'ovalbumine cristallisée dans une solution de dioxane. Le complexe diisocyanate-ovalbumine est saturé à 44 mg de TDI par gramme de protéine.

L'analyse du spectre ultraviolet a permis d'observer une absorption spécifique du complexe à 245  $\mu$  et de constater qu'au delà de la concentration optimum mentionnée, la protéine est dénaturée.

Des lapins ont été ensuite immunisés par le complexe diisocyanate-ovalbumine, et l'état immunitaire une fois obtenu, les anticorps sériques ont été mis en présence du complexe antigénique.

SCHEEL a ainsi pu mettre en évidence des anticorps sériques spécifiques par la technique de précipitation interfaciale (ring-test), par la technique d'OUCHTERLONY de diffusion en gelose, par la technique d'anaphylaxie percutanée passive d'OVARY et par immunoélectrophorèse.

Chez le lapin la courbe de montée des anticorps se fait à partir de 2 semaines et s'étale au delà de 4 semaines.

La technique d'OVARY a permis en outre de mettre en évidence dans le sérum du lapin soumis à une inhalation de TDI (0,1 ppm/6 heures par jour/5 jours par semaine) la présence d'un anticorps :

- réagissant avec le complexe antigénique (TDI - ovalbumine)
- ne réagissant ni avec l'ovalbumine seule, ni avec le même complexe dénaturé par la chaleur.



De plus, de l'ensemble des techniques immunologiques mises en oeuvre, il se dégage la notion que, au fur et à mesure que la proportion de TDI augmente dans le complexe TDI - ovalbumine, la protéine perd son antigénicité propre, en même temps que s'imprime une antigénicité propre au TDI.

B - KONZEN et coll., 1966, ont conduit une expérience remarquable, et unique dans la littérature, de mise en évidence d'anticorps circulants chez l'homme après une exposition faible et unique au diisocyanate de p-p'-diphénylméthane (MDI).

Il s'agissait d'une application minière du MDI, pour l'isolement thermique et la prévention des incendies, consistant à tapisser les galeries d'une mine avec une mousse de polyuréthane produite par pulvérisation d'un mélange extemporané de polyalcool et de MDI. Vu le très faible danger présumé et la très courte durée d'exposition (4 à 30 mn.,) 7 travailleurs ont accepté de travailler sans masque, tandis que des prélèvements d'air permettaient l'évaluation des expositions instantanée et globale pour chacun des 7 travailleurs. La concentration maximum relevée fut de 0,3 à 0,5 ppm. Les prélèvements ont aussi montré que la plus grande partie du MDI n'ayant pas subi de réaction chimique était contenue dans le nuage particulaire formé par le dispositif de pulvérisation. La quasi-totalité des particules engendrées se situait dans la plage granulométrique respirable (diamètre moyen de 0,6  $\mu$ ).

Les anticorps sériques ont été mis en évidence par la technique de l'anaphylaxie percutanée passive d'OVARY chez le cobaye. L'antigène nécessaire était préparé séparément en conjuguant de MDI à de l'ovalbumine. Les titres relevés permettent de constater chez six travailleurs une montée du taux des anticorps.

- très nette au 14ème jour,
- encore nette avec une légère chute 3 mois après l'exposition unique,
- et leur totale disparition après 6 mois.



Le septième ouvrier qui ne présenta pas de montée des anticorps était celui qui avait reçu la dose d'exposition la plus faible de 0,13 ppm pendant 4 mn. Aucun de ces 7 ouvriers, même ceux qui avaient inhalés les plus fortes doses, n'avait présenté le moindre signe clinique d'irritation, ni de réponse de sensibilisation (allergie infra-clinique).

Cette expérience bien conduite nous montre que l'inhalation de MDI est suivie d'une montée d'anticorps à partir de 2 semaines et s'étalant sur 2 mois; mais cette montée d'anticorps anti-MDI est un phénomène physiologique qui est retrouvé chez des sujets soumis à des doses si faibles qu'il n'y a ni syndrome asthmatique, ni même légère irritation respiratoire. Elle permet cependant de situer la première étape vers la sensibilisation : le MDI inhalé va produire dans le corps humain un conjugué protéinique à action antigénique. Mais elle ne permet pas de discriminer parmi les réactions pathologiques humaines observées par ailleurs celles d'origine irritative en rapport avec un surdosage, et celles qui ont pour origine une réaction d'hypersensibilité.

C - BRUCKNER et coll., 1968, dans une seconde partie de leur étude ont réalisé avec des moyens remarquables une étude immunologique des personnes sensibilisées, avec une étude conjointe des autres groupes utilisés comme témoins.

Les méthodes immunologiques employées qui cherchaient à mettre en évidence des anticorps circulants anti-TDI :

- test de PRAUSNITZ - KUESTNER,
- libération histaminique leucocytaire de LICHTENSTEIN,
- hémagglutination passive de BOYDEN,
- précipitation en gelose d'OUCHTERLONY,
- anaphylaxie passive cutanée d'OVARY,

ont toutes donné des résultats négatifs.

Ces résultats ne sont pas étonnants si on se réfère à l'étude rapportée plus haut de KONZEN, 1966 : aucun de ces cinq travailleurs sensibilisés n'avait présenté de crises d'asthme lors des 6 derniers mois.



Par contre le test de transformation lymphoblastique a montré une réponse nettement positive pour chacun des 4 travailleurs sensibilisés qui eurent des symptômes d'asthme lors de l'exposition à des quantités faibles de diisocyanate au cours des 3 dernières années. La réponse négative de la cinquième personne sensibilisée peut être due au fait que sa dernière exposition au TDI remontait déjà à cinq ans.

Après mise en culture pendant 6 jours, en présence de sérum-albumine conjuguée au TDI, l'examen des cultures lymphocytaires montrait que 15 à 34 % de ces cellules se convertissaient en formes blastiques pour les 4 personnes sensibilisées.

Des cultures lymphocytaires de contrôle sans présence de TDI montraient que 2 à 8 % seulement des cellules se convertissaient en lymphoblastes. Des cultures lymphocytaires à partir du sang des sujets exposés, n'ayant présenté que des réactions symptomatiques minimales, ou des réactions à un surdosage, ou à partir du sang de sujets-témoins non exposés montrèrent uniformément des résultats négatifs.

D - MARKHAM, 1967, rapporte un autre cas de sensibilisation asthmatique au TDI contenu dans un adhésif. Une petite entreprise d'accessoires automobiles employait cet adhésif par pulvérisation pour appliquer des garnitures de caoutchouc synthétique sur des cornières métalliques. L'ensemble passait ensuite dans un four à 180° C, d'où émanations. Dans cet exemple où le syndrome asthmatique pouvait avoir comme origine, soit le TDI, soit la libération d'amines organiques, la pratique d'un test de transformation lymphoblastique a permis de faire la preuve de la responsabilité du diisocyanate de toluène.

Ce test précieux qui, pour déceler une allergie aux isocyanates, n'a été présentement utilisé qu'aux Etats-Unis, interroge la "mémoire" du petit lymphocyte. On admet que le lymphocyte sanguin porte en lui-même les informations immunologiques lui permettant de reconnaître l'antigène spécifique.



Le test de transformation lymphoblastique est utilisable pour les deux formes d'hypersensibilité immédiate ou retardée.

Toutefois les difficultés de la réalisation technique qui nécessite une équipe entraînée, et son prix de revient relativement élevé empêchent d'en faire un examen de routine pour la recherche systématique de l'allergie aux isocyanates.



## TRAITEMENT

La suspicion d'une réaction irritative respiratoire, à plus forte raison la survenue d'une crise asthmatique, doit imposer que le sujet atteint ne soit plus jamais en contact avec des concentrations d'isocyanates.

Devant une crise dyspnéique intense, le traitement comprendra :

- l'oxygénothérapie.

- les bronchodilatateurs : théophylline ou dérivés, par voie intraveineuse en urgence, puis consolidation par voie rectale ou orale selon le composé prescrit.

- une antibiothérapie de couverture, qui peut comprendre par exemple une Pénicilline IM, à action bactéricide, associé à une tétracycline, bactériostatique à large spectre.

Cette antibiothérapie préventive ne doit plus être discutée quand on sait le rôle de la surinfection sur ces voies respiratoires irritées et les cas connus d'insuffisance respiratoire séquellaire.

- la corticothérapie n'est pas obligatoire. Employée en cure courte devant un état de mal asthmatique, elle a permis à CHLUD, 1963, et à SILVER, 1963, d'abréger la période très pénible d'insuffisance ventilatoire aiguë de leurs malades.

L'évolution sera suivie, en outre des examens de laboratoire de routine, par la radiographie et surtout par les explorations fonctionnelles pulmonaires qui permettront de mieux préciser l'importance du broncho-spasme et d'apprécier le retour à une fonction pulmonaire correcte.



Cette évolution vers la restitutio ad integrum peut se faire en quelques heures pour une crise polypnéique légère, le plus souvent en un ou deux jours, mais on peut être amené à observer des crises d'asthme prolongées, nécessitant une corticothérapie et une surveillance. C'est dire que devant les cas sévères l'hospitalisation s'impose.

Malgré tous les efforts, on a pu cependant observer dans les cas les plus graves la persistance d'une dyspnée invalidante. La survie de ces cas sévères donne toute sa valeur aux efforts de Prévention.



## PROPHYLAXIE - HYGIENE INDUSTRIELLE

Les mesures de précaution au niveau des entreprises utilisant les isocyanates sont d'une importance capitale.

L'intoxication par les isocyanates est causée uniquement par l'inhalation, et il semble démontré que les effets toxiques primaires sont prépondérants.

L'abaissement de la concentration atmosphérique est donc la meilleure des préventions. C'est pourquoi les Hygiénistes, surtout d'Outre-Atlantique, se sont très tôt préoccupés de proposer une concentration maximum admissible, la T.L.V., ou Threshold Limit Value, calculée pour une exposition chronique.

Pour doser la teneur atmosphérique en isocyanates, on dispose de plusieurs méthodes.

- Méthode colorimétrique de MARCALI, 1957 : absorption dans un mélange d'acides acétique et chlorhydrique; action d'une solution diluée de nitrite de sodium; destruction de l'excès de nitrite par l'acide sulfamique et dosage par une solution de n(1-naphtyl) éthylène-diamine.

- Méthode de ROBINSON, 1962.

- Méthode de chromatographie en phase gazeuse de HANSON, 1965.

- Méthode de BELISLE, 1969, faisant intervenir l'aldéhyde glutaronique, qui a décrit une trousse portative permettant le dosage instantané des concentrations de TDI. D'une sensibilité de 0,175 ppm, elle est destinée aux dosages de routine et permet le repérage immédiat des hautes concentrations.



ZAPP, 1957, a le premier proposé une TLV de 0,1 ppm qui fut généralement acceptée aux USA, mais des observations ultérieures ont montré que ce seuil était trop élevé.

ELKINS et coll., 1962, ont à la suite démontré que la TLV de 0,02 ppm était le plus raisonnable et permettait la prévention de toute sensibilisation ultérieure. Toutefois, elle ne met pas complètement à l'abri de rechute certains sujets sensibilisés. Le travail de BRUCKNER et coll., 1968, a confirmé cette notion.

Tableau des Concentrations Maximum Admissibles dans l'Air (TLV)

|                                 | U.S.A. |                   | URSS                |
|---------------------------------|--------|-------------------|---------------------|
|                                 | ppm    | mg/m <sup>3</sup> | mg / m <sup>3</sup> |
| Diisocyanate de diphénylméthane | 0,02   | 0,2               | -                   |
| Diisocyanate d'hexaméthylène    | -      | -                 | 0,05                |
| Diisocyanate de toluène         | 0,02   | 0,14              | 0,5                 |

En France, on considère avec une certaine réserve la notion des Concentrations Maximum Admissibles fournies par les Hygiénistes Industriels des pays étrangers car :

- les réactions individuelles vis à vis d'un produit sont trop imprévisibles pour que l'on puisse fixer d'une manière générale une marge d'inocuité.

- les critères proposés ne sont pas comparables. Les méthodes d'investigation mises en oeuvre sur le plan analytique ne sont pas normalisées d'un pays à l'autre et souvent dans un même pays d'un laboratoire à l'autre.



Rappelons que le seuil d'odorat du diisocyanate de toluène pour 50 % des sujets indemnes est de 0,2 ou 0,4 ppm, bien au dessus des limites de sécurité. Les dosages chimiques plus sensibles sont nécessaires.

La prévention à l'usine consiste :

- dans l'étude de système de ventilation à aspiration localisée efficace aux emplacements présumés des hautes concentrations : zones de pulvérisation, zones en aval des fours ou des bacs de mélange.
- dans les zones dangereuses, dans l'emploi de respirateurs appropriés: masque anti-gaz offrant une protection contre les vapeurs organiques et les aérosols, masques autonomes ou branchés sur les canalisations d'air comprimé.
- pour les manipulations les plus dangereuses, dans le port d'un équipement complet avec lunettes étanches, gants, combinaison isolante et respirateur autonome.

En cas de renversement accidentel d'isocyanates lors d'une manipulation et souillure du sol, il est possible de détruire rapidement l'isocyanate par un décontaminant solide absorbant. La destruction de ces déchets doit se faire en plein-air, soit par l'eau, soit par un décontaminant tel que le méthanol à 50 % contenant 5 % d'ammoniaque. Si la souillure est importante, seule une équipe portant un équipement de sécurité complet peut effectuer ces opérations.

Malgré ces précautions sévères, il a été relevé plusieurs épidémies d'intoxications ces dernières années, non parmi les travailleurs les plus exposés qui portaient des équipements efficaces, mais dans les grands ateliers à distance de 20 à 50 mètres parmi les ouvriers supposés en sécurité par l'éloignement.

Lors de la visite d'embauche pour le travail aux isocyanates, le Médecin du Travail devra porter une attention particulière à l'appareil respiratoire. Il conviendrait de ne pas admettre pour les postes les plus exposés au risque :



- les sujets ayant un passé de bronchite chronique, ou présentant une insuffisance respiratoire, même légère, ainsi que les grands fumeurs de cigarettes (CANDEVIA, 1963).

- les sujets ayant un passé allergique, car la survenue d'une sensibilisation asthmatique ne s'installe dans la plupart des cas que chez les sujets prédisposés.

Enfin il serait intéressant de pratiquer à l'embauche une spirométrie simple avec étude de la capacité vitale et de la VEMS. Ce document aurait, dans l'éventualité de l'apparition de troubles respiratoires, la valeur d'un point de repère.



## REPARATION

L'intoxication par inhalation d'isocyanates organiques n'est pas reconnue comme Maladie Professionnelle. Les cas reconnus en France sont donc déclarés comme Accidents du Travail et réparés comme tels.

L'inscription prochaine sur un nouveau Tableau de Maladie Professionnelle est une éventualité envisagée.

Pour le malade présentant des séquelles respiratoires, la réparation de ses troubles reposerait alors sur la notion de simple présomption et non sur l'apport d'une preuve dans le cas d'une réparation en Accident du Travail.

Du point de vue du Législateur, les faits sont moins simples car, si l'ensemble de la littérature publiée est assez concordante, on ne relève que fort peu de cas déclarés en France.

Les raisons en sont peut-être :

- le manque d'information du Corps Médical en général,
- les difficultés que rencontrent les Médecins du Travail avec l'Employeur et les Ingénieurs quand ils s'enquièrent de la composition réelle des mélanges chimiques.

Le seul moyen actuellement à notre disposition pour faire évoluer la Législation est de déclarer systématiquement (quoiqu'avec prudence) les cas observés.

Ajoutons que la fabrication des mousses flexibles de polyuréthane ne peut actuellement s'obtenir qu'à partir du diisocyanate de toluène, qui reste l'isocyanate le plus dangereux.



PRESENTATION DE TROIS CAS PERSONNELS D'INTOXICATION

PAR LE DIISOCYANATE DE P-P' DIPHENYLMETHANE

1er cas :

M.Maurice C... 44 ans,

est admis le 16 septembre 1968 dans le service du Docteur LUTIER à l'Hôpital d'Elbeuf, pour une sévère crise d'asthme.

La respiration est rapide, superficielle, le rythme inversé. Il est rapidement fatigué par l'interrogatoire. Hyperthermie à 38°5. Il existe une légère cyanose des lèvres. L'auscultation révèle la présence de nombreux ronchus et sibilants dans les deux champs pulmonaires, l'absence d'oedème pulmonaire.

Le début des troubles actuels remonte à 8 jours, avec une anorexie importante, un amaigrissement de 9 kg, l'apparition de toux d'abord sèche et isolée puis plus intense avec des accès paroxystiques de suffocation sur un fond dyspnéique permanent et une expectoration muqueuse.

ANTECEDENTS PERSONNELS ET PROFESSIONNELS

M.C... n'a pas de passé pathologique notable : pas d'antécédents pulmonaires, pas d'asthme ni de bronchite chronique. Pas de bacillose pulmonaire. Pas de notion d'intoxication éthylique chronique. Il a pendant longtemps travaillé dans une importante usine textile de la région (laine).



Depuis 6 mois il travaille dans une entreprise de produits chimiques à un atelier de fabrication de tissu enduit de caoutchouc synthétique. Il est chargé de l'entretien et de la surveillance d'une machine dans laquelle un tissu passe dans un bac contenant en dissolution du caoutchouc, un solvant le trichloréthylène, et un polyisocyanate : le Vulcabond IX.

Le produit incriminé, le Vulcabond IX, est un mélange d'isocyanates dont le composé prédominant est le diisocyanate de p-p' diphénylméthane. Il est utilisé à la dose de 7 grammes en solution à 50 % dans le xylène pour 100 grammes de solvants. Le tissu enduit de caoutchouc est ensuite passé dans un four à 150°. Il existe un dispositif d'aspiration au dessus du four dont l'efficacité n'est que très partielle. Il n'y a pas d'appareillage de protection pour les ouvriers, pas de masque. Bien que la température de fusion du Vulcabond soit supérieure à 200°.

- la forte tension de vapeur des isocyanates,
- le fait que l'isocyanate soit en solution facilitant sa volatilité,
- la très faible concentration nécessaire pour produire une irritation, la TLV étant de 0,02 ppm soit 0,2 mg/m<sup>3</sup>, laissent suspecter que les ouvriers situés de part et d'autre du four, à savoir les enduiseurs et les démouleurs, sont exposés à des doses largement supérieures. Toutefois dans notre cas, aucune mesure de concentration atmosphérique n'a été effectuée.

Au cours du mois de juillet, c'est-à-dire 2 mois avant ses symptômes respiratoires, M. C... a ressenti un léger manque d'appétit, une anorexie relative et quelques légers malaises avec fatiguabilité. En août il doit travailler à un autre atelier de mécanique. Il reprend en septembre son poste primitif d'enduseur et 8 jours avant sa grande crise dyspnéique, il ressent les premiers symptômes irritatifs.

Il s'agit d'abord d'un manque d'appétit, d'une anorexie anormale en même temps qu'une asthénie modérée puis grandissante s'installe. Dans la journée, il ressent un peu de somnolence.

Puis en quelques jours s'installe le syndrome irritatif des voies respiratoires :



- douleurs pharyngées,

- toux,

- qu'accompagnent des accès paroxystiques de suffocation, d'abord intermittente; puis un fond dyspnéique permanent, avec par moment une oppression douloureuse thoracique,

- l'expectoration est minime, muqueuse pure. Mais il présente à plusieurs reprises, outre une tendance nauséuse, des vomissements de glaires, non alimentaires.

L'asthénie devient importante. Il note une somnolence au travail, en contraste avec une insomnie nocturne tenace. Parfois il ressent des céphalées occipitales.

Des troubles de l'équilibre s'installent avec une tendance vertigineuse, qui n'empêche pas le travail, mais l'oblige à s'asseoir fréquemment, et, à la station debout, à écarter les jambes. Mais il n'a pas de bourdonnements d'oreilles, l'audition est normale et il n'a pas de troubles visuels. Il n'a pas de lipothymies, pas de tendance syncopale.

Ces petits troubles qui avaient commencé 48 heures après la reprise du travail à son poste d'enduseur s'exacerbent jusqu'au grand accès de dyspnée asthmaticque qui nécessite son hospitalisation.

## EVOLUTION

A son admission à l'Hôpital d'Elbeuf, le malade présente une respiration asthmaticque avec inversion du rythme respiratoire. L'expiration est prolongée, sifflante. Pas de tirage sus-sternal. Il existe une légère cyanose des lèvres, mais pas de cyanose des oreilles ni des mains.

L'auscultation note de nombreux râles ronchus et sibilants dans les deux champs pulmonaires avec quelques râles sous-crépitaants sans foyer net. Pas de matité.

Une expectoration muqueuse peu abondante apparaît quelques heures après. Hyperthermie à 38°5.



Les bruits du coeur sont un peu rapides à 100, un peu sourds mais sans souffle ni galop. La tension artérielle, d'abord à 16-9 à l'entrée se normalise le lendemain à 14-8.

En même temps la cyanose disparaît sous oxygénothérapie et la dyspnée s'améliore sous l'effet des bronchodilatateurs et d'un traitement antibiotique polyvalent associant la Pénicilline 5 M.U./j. et une tétracycline 1,50 g/j.

La dyspnée reste importante et permanente pendant 24 heures puis s'améliore dès le lendemain. Les accès dyspnéiques sont moins forts et moins fréquents, survenant surtout après les quintes de toux. Entre les recrudescences dyspnéiques, il existe un fond de dyspnée permanente moins intense que la veille et une toux fréquente.

L'ensemble de ces signes respiratoires évolue en s'atténuant pendant une semaine et aura totalement disparu 12 jours après son admission.

Les signes vertigineux signalés lors du travail ne sont pas retrouvés à l'hôpital. L'examen neurologique est strictement négatif. Les réflexes tendineux sont présents. Il n'y a pas de dysmétrie aux membres supérieurs, pas d'adiadococinésie, pas de nystagmus. Manoeuvre talon-genou normale. Pas d'altération de la sensibilité profonde. Pas d'atteinte du trijumeau. Pas de troubles visuels.

L'examen ophtalmologique montre que la vision des couleurs, la motilité oculaire extrinsèque, les limites des champs visuels et l'examen du fond d'oeil sont normaux.

L'appétit très diminué à l'entrée s'améliore après 2 jours. La muqueuse buccale est normale. Il ne se plaint d'aucun trouble digestif. Le foie et la rate ne sont pas palpables. Il présente une dermatose eczématiforme discrète sur les avant-bras, entraînant un léger prurit, mais pas de vésicules.



Un examen radioscopique (19.9) au 3ème jour d'hospitalisation note : tendance à l'hyperclarté pulmonaire avec diminution de l'assombrissement à l'expiration. Thorax globuleux. Espaces intercostaux élargis et un peu parallèles. Ampliation diminuée. Les coupes diaphragmatiques ont une expansion diminuée. Hiles pulmonaires normaux. Pas d'opacité parenchymateuse anormale. Le coeur est de dimensions normales. Pas de modifications aortiques en OAD et OAG. En OAG, le ventricule gauche est normal.

Electrocardiogramme du 20.9 non modifié.

#### L'EXPLORATION FONCTIONNELLE PULMONAIRE (Dr. DUSOLEIL)

A - Une spirographie, pratiquée le 19.9, au 3ème jour d'hospitalisation, montre une capacité vitale abaissée à 2,740 litres (N = 3,40) et une V.E.M. S. abaissée à 1,480 l. (N = 2,52) avec un rapport VEMS / CV de 54 %. C'est un syndrome mixte à prédominance obstructive avec ébauche de signe du créneau.

B - Le même examen, le 3.10.1968, montre une capacité vitale récupérée à 3,100 l. et une VEMS partiellement récupérée à 1,820 l. avec rapport VEMS / CV à 59 %, c'est-à-dire un syndrome mixte à prédominance obstructive, mais moins important qu'à l'examen précédent. Ebauche du signe du créneau. L'épreuve à l'aleudrine est négative.

C - Un examen de contrôle à la sortie le 16.10 montre une capacité vitale à 3,100 l., une VEMS à 2,280 l. avec rapport VEMS / CV de 73 %. C'est une épreuve sensiblement normale.



EXPLORATION FONCTIONNELLE PULMONAIRE

|                          | Val.<br>normales | 19.9   | 3.10   | 16.10  |
|--------------------------|------------------|--------|--------|--------|
| Consommation $O_2$ /mn.  |                  | 0,340  | 0,260  | 0,220  |
| Air courant              |                  | 0,800  | 0,800  | 0,800  |
| Réserve inspiration      |                  | 1,200  | 1,500  | 1,600  |
| Réserve expiration       |                  | 0,500  | 0,700  | 0,700  |
| Fréquence/mn.            |                  | 15     | 13     | 12     |
| Ventilation/mn. au repos |                  | 12     | 10,400 | 9,600  |
| Capacité Vitale          | 3,400            | 2,740  | 3,100  | 3,100  |
| V.E.M.S.                 | 2,520            | 1,480  | 1,820  | 2,280  |
| VEMS / CV                | 66 %             | 54 %   | 59 %   | 73 %   |
| V.I.M.S.                 |                  | 1,400  | 1,160  | 1,880  |
| VIMS / CV                |                  | 51 %   | 37 %   | 60 %   |
| Vent. Max. dir.          |                  | 50,400 | 34,200 | 44,000 |

LES EXAMENS DE LABORATOIRE montrent :

- une éosinophilie sanguine élevée à 10 % le jour de l'entrée (770 éléments/mm<sup>3</sup>), encore élevée le 20.9 à 7 % (600/mm<sup>3</sup>), puis disparue les jours suivants.
- une éosinophilie modérée sur un myélogramme du 28.9 qui ne montre pas de cellules anormales.
- l'absence de thrombopénie : 220.000 / mm<sup>3</sup> le 25.9.
- à l'examen cyto bactériologique des crachats du 18.9



- . de rares polynucléaires éosinophiles,
- . des cocci et diplocoques Gram +
- . en culture sur milieu aérobie spéciale, le streptocoque viridans

- un bilan fonctionnel hépatique sensiblement normal, et en particulier l'absence de toute cytolysé hépatique.

- la VS de 37 - 66 à l'entrée se normalise rapidement.

- un bilan fonctionnel urinaire non modifié et l'absence d'infection urinaire.

LES RECHERCHES PLUS ORIENTEES VERS UNE ETIOLOGIE montrent :

1 - Une susceptibilité bronchique accrue.

Le test à l'acétylcholine-VEMS du 20.9 montre un seuil de sensibilité abaissé à 1.000 mcg, chiffre confirmé le 9.10 (normale à 20.000 mcg).

2 - une baisse du pouvoir histaminopexique du sérum.

A - Technique de séroagglutination à l'histamine sur latex de polystyrène :

taux d'agglutination à 1/20 le 19.9  
(Normale de 1/320 à 1/1280).

B - mesure du pouvoir histaminopexique après dialyse de 24 heures  
captation de 10 % le 19.9  
" de 15 % le 16.10  
(Valeur normale, plus de 20 %).

3 - Un bilan allergologique cutané a été entrepris.

- il n'y a pas de sensibilisation aux pneumallergènes courants.

- une étude de la sensibilité cutanée au Vulcabond en solution dans le toluène fut tentée, compte tenu du fait que la solution commerciale de polyisocyanate est une solution xylénique et que le Vulcabond est décomposé par l'eau.



On obtient une réaction positive avec une première concentration faible de Vulcabond au 1/1.000.000 , mais on a les mêmes réactions avec une dilution témoin de xylène en solution dans du toluène.

La réaction est très positive au 1/500.000, quoique semblable au témoin de xylène, mais ensuite la positivité n'augmente plus avec l'élévation de la concentration.

- Au total cet essai de test cutané au Vulcabond est un échec, dont la conclusion rejoint celle des tentatives similaires antérieures. L'échec peut provenir, soit d'une absence de réactivité cutanée même chez des sujets authentiquement sensibilisés, soit des difficultés techniques en rapport avec la nature des solvants utilisables (nous voyons que le xylène est aussi irritant pour la peau que la solution xylénique de Vulcabond).

M. C... sort du service le 16.10.1968.

Il n'a pas refait de crises d'asthme depuis 3 semaines et il ne persiste aucune insuffisance respiratoire. L'état général est bon, il a repris ses forces et l'appétit et a repris 6 kg. Il n'a aucun signe physique, pas de toux. Son image radiologique thoracique est normale.

Il est revu en février 1969 à l'occasion d'un état dépressif. Il n'a pas repris son ancien travail dans l'entreprise de produits chimiques. Il ne présente alors pas de dyspnée d'effort, pas de bronchite, ni de crises d'asthme depuis sa sortie. L'examen clinique est entièrement négatif.

## 2ème cas

M. Jean-Pierre O..., 24 ans.

Travaille dans la même usine au même poste d'enduseur dans l'atelier de fabrication de tissu de caoutchouc.

Il n'a pas de passé respiratoire, pas d'antécédents d'asthme ni d'autres allergies, ni de bronchite.

... ..  
... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..  
... ..

... ..

... ..  
... ..  
... ..  
... ..

... ..

... ..  
... ..

... ..

... ..

... ..

Les premières manifestations sont apparues 4 mois après son entrée dans l'atelier : céphalées, vertiges, asthénie, anorexie et amaigrissement. Ces manifestations fonctionnelles apparaissaient toujours au moment d'entrer dans l'atelier et seulement dans les périodes où l'on se servait du Vulcabond.

Deux mois après les premières manifestations, il apparaît un larmoiement, une toux et une gêne respiratoire quand il passe à proximité du bac où il y a du Vulcabond. Mais il n'a jamais fait de véritables crises d'asthme. L'amaigrissement est net. Mais tous ces symptômes se sont dissipés 3 à 4 jours après cessation de l'exposition.

Un examen clinique pratiqué 20 jours après cessation de l'exposition, à l'occasion d'une hospitalisation pour appendicite, ne met en évidence aucuns signes respiratoires.

Seule l'exploration fonctionnelle pulmonaire :

- CV à 4,300 l. (N = 4,880)
- VEMS à 2,700 l. (N : 3,730)
- VEMS / CV à 63 % (N = 69 %),

note un déficit spirométrique à type de syndrome mixte à prédominance obstructive. Il n'y a pas d'augmentation de la sensibilité bronchique à l'acétyl-choline. Pas de dermatose.

Au total, c'est une atteinte de l'état général et des symptômes irritatifs respiratoires apparus après 4 mois de travail dans le même atelier.

### 3ème cas.

M. André D..., 42 ans.

Travaille depuis 3 ans dans un atelier voisin où l'on prépare les mélanges.

Le Vulcabond n'était utilisé que par intermittence dans ces mélanges.



Il est vu à l'occasion d'une consultation pour un ulcère gastrique. Il présente une altération de l'état général et il met tous ses malaises sur le compte de son ulcère connu.

Les premiers troubles seraient survenus après 1 an d'exposition avec des bouffées de chaleur, une ébriété, un état vertigineux, des nausées, mais jamais de dermatose. Il notait une asthénie sur le lieu de travail, mais aussi chez lui et une diminution de l'appétit. Tous ces troubles disparaissaient quand le Vulcabond n'était pas utilisé dans la fabrication. Une légère dyspnée venait parfois par crise d'une demi-heure, maximum sur le lieu de travail, mais aussi chez lui après le repas. Pas d'expectoration. Ces crises d'oppression thoracique étaient suspendues lorsqu'il cessait la fréquentation de cet atelier. Aucun antécédent pulmonaire ni allergique.

Il est revu 4 mois plus tard. Dans l'intervalle, il n'avait pas repris le travail, il ne présente aucun trouble respiratoire, et l'état général (appétit, poids) s'est très amélioré.

Sur les 3 employés chargés de la préparation des mélanges chimiques pour les bacs d'enduisage, lui est atteint, le 2ème a dû être muté en raison de sa dyspnée et le 3ème a été arrêté pour des raisons mal précisées. Il faut noter ici que dans cet atelier le Vulcabond est en solution dans des solvants volatils, mais qu'il n'est pas chauffé, il n'y a pas de four.

Autres cas rapportés par témoignage des 3 premiers malades.

Depuis 1 an, une dizaine d'ouvriers du même atelier d'enduisage ont été arrêtés pour ces manifestations avec gêne respiratoire, céphalées et asthénie. Ils ont été changés de poste et la régression des troubles a suivi leur mutation. Des rechutes lors du retour au premier atelier ont aussi été observées.



## DISCUSSION

Nous rapportons 3 cas d'intoxication par inhalation de diisocyanate de diphénylméthane. Ces cas sont de gravité différente. Si les deux derniers n'ont présenté qu'une irritation modérée des voies respiratoires, en revanche le premier cas s'est traduit par une réaction asthmatique intense qui n'a totalement cédé qu'après 10 jours de soins hospitaliers.

Il convient de noter que la période prodromique classique est constituée par l'apparition de conjonctivite avec larmoiement, de pharyngite, de toux de plus en plus intense et d'une dyspnée progressivement croissante et ces signes ont bien été observés chez nos malades.

Mais, en outre, chez les 3 sujets intoxiqués, nous avons noté l'importance de l'altération de l'état général : anorexie, amaigrissement, asthénie, troubles du sommeil ainsi qu'un état vertigineux, jamais encore signalé. Ces signes semblent bien être les plus précoces. S'agit-il d'un phénomène général méconnu, ou bien une symptomatologie propre à l'isocyanate en cause, ici le diisocyanate de diphénylméthane dont les dangers n'ont été que rarement rapportés, ou encore de signes en rapport avec l'ambiance générale de travail comprenant une dose non négligeable de solvants, xylène et surtout trichloréthylène ? La présence de vertiges incline à mettre en cause ce dernier produit mais seules des observations ultérieures pourront confirmer ces faits.

La responsabilité exclusive du diisocyanate de diphénylméthane dans la genèse de la symptomatologie respiratoire ne saurait être mise en cause.



Tous les cas surviennent dans le même atelier, la séméiologie ne diffère d'un individu à l'autre que par l'intensité, les ouvriers eux-mêmes reconnaissent qu'ils sont les plus gênés lorsqu'ils approchent des zones dangereuses des bacs d'enduisages. Enfin et surtout, ces troubles disparaissent lors d'un changement de poste et n'apparaissent pas quand le Vulcabond IX n'est pas utilisé en fabrication.

Il est très difficile dans l'ensemble de notre cas le plus grave de se prononcer sur la nature de l'étiologie irritative ou allergique.

Nous savons qu'il y a eu une période prodromique de plusieurs mois qui eut permis une sensibilisation. Nous avons constaté l'existence d'un état asthmatique intense avec bronchospasme et il a été noté une hyper-éosinophilie sanguine certaine ainsi qu'une éosinophilie dans l'expectoration.

L'étude du terrain a bien vu l'hypersensibilité bronchique lors des tests de sensibilité à l'acétyl-choline, et la baisse du pouvoir histaminopexique du sérum. Et ces deux éléments plaident en faveur d'un terrain allergique, au moins latent.

Mais malheureusement, lors de la réaction asthmatique intense qui nécessita l'hospitalisation, il n'a pas été possible de procéder à un dosage de la concentration atmosphérique. Et ce critère de déclenchement de la crise d'asthme par une concentration infime eut été le meilleur argument en faveur de la sensibilisation. Nous avons vu que plusieurs auteurs avaient constaté des réactions de bronchospasme aussi intenses lors du seul premier contact avec une concentration élevée d'isocyanates. Le bilan allergologique cutané a permis d'éliminer une sensibilisation aux pneumallergènes courants, mais la conclusion de l'exploration de la sensibilité à l'isocyanate est un constat d'échec. D'autre part le test de transformation lymphoblastique des lymphocytes du sujet sensibilisé en présence d'isocyanate n'est pas encore de pratique courante en France.



La prophylaxie dans l'atelier où ces cas survinrent aurait pu être grandement améliorée. Les ouvriers n'étaient pas informés du danger, ils ne portaient aucun équipement protecteur et la ventilation de part et d'autre de la zone chaude était insuffisante et inefficace.

Il faut alors considérer les isocyanates organiques comme des produits très toxiques que l'on devrait abandonner et remplacer. Ils suivraient ainsi le chemin d'autres produits nocifs dont l'emploi a été volontairement restreint, tel le benzène.



## CONCLUSIONS

L'intoxication par inhalation d'isocyanates volatils se rencontre actuellement dans l'industrie chimique des matériaux de synthèse à base de polyuréthane.

L'inhalation des isocyanates organiques, en particulier du diisocyanate de toluène très volatil, mais aussi du diisocyanate de diphenylméthane plus utilisé car moins volatil, provoque dans une première période des signes d'irritation des conjonctives et des voies respiratoires, pharyngite puis trachéo-bronchite.

Puis apparaît une dyspnée d'intensité croissante avec bronchospasme pouvant aboutir à un tableau évocateur d'asthme.

Des cas très graves d'insuffisance respiratoire séquellaire ont été enregistrés par la littérature.

Une sensibilisation asthmatique a été observée chez certains sujets au terrain prédisposé. Elle se caractérise par la survenue de crises d'asthme déclenchées par l'inhalation d'une dose infime d'isocyanates. Des anticorps circulants ont été mis en évidence, mais la seule technique décisive est le test de transformation lymphoblastique, utilisé dans ce cas avec succès.

La concentration atmosphérique tolérable est extrêmement basse et voisine de 0,02 parties par million sur les listes des Hygiénistes Américains. L'obtention de ce si bas niveau exige déjà une technique de ventilation très perfectionnée, mais il faudra toujours chercher à atteindre la concentration atmosphérique nulle, seul gage de sécurité.



Vu, le Président de Thèse

Pr. J.B.DEPARIS

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET



## BIBLIOGRAPHIE

1 - BAADER E.W.

Einige neue Probleme der Gewerbepathologie.  
Arbeitsmedizin In Europa - Steinkopff édit. Darmstadt, 1956,  
177 - 185.

2 - BELISLE J.

A Portable Field Kit for the Sampling and Analysis of Toluene  
Diisocyanates in Air.  
Amer. Industr. Hyg. Assoc. J., 30, 41 - 45, 1969.

3 - BRUCKNER H. et coll.

Clinical and Immunological Evaluations of Workers Exposed to  
Diisocyanates.  
Arch. Environ. Health, 16, 619-625, 1968.

4 - BRUGSCH H.G., ELKINS H.B.

Toluene Diisocyanate (TDI) Toxicity.  
New Eng. J. Med., 268, 353-357, 1963.

5 - BUIST J.M., LOWE A.

The Chemistry of Polyurethanes and their Applications.  
Ann. Occup. Hyg., 8, 143-162, 1965.

6 - CHLUD K., BAZANT F.

Ein Fall von Vergiftung mit Desmodur 15 (Naphtylen- 1,5 -  
diisocyanat) bei der Herstellung des Kunststoffes Vulkollan.  
Wiener Med. Wschr., 113, 584-586, 1963.

7 - CHLUD K., ZEITLHOFER J.

Organische periphere Durchblutungsstörungen der Extremitäten als  
mögliche Spätschädigung nach Vergiftung mit Desmodur 15.  
Wiener Med. Wschr., 21, 538-540, 1967.



- 8 - DE DOMINICIS G., BELLARDO G.  
Patologia dell' apparato respiratorio da toluen-di-isocianati.  
Minerva Medica, n° 579, 2119-2122, 1966.
- 9 - DODSON V.N.  
Ann Arbor Case Reports, I : Astma and Toluene di-isocyanate  
Exposure.  
J. Occup. Med., 8, 81-83, 1966.
- 10 - DUNCAN B., SCHELL L.D., FAIRCHILD E.J., KILLENS R., GRAHAM S.  
Toluene diisocyanate Inhalation Toxicity : Pathology and  
Mortality.  
Amer. Industr. Hyg. Assoc. J., 23, 447 - 456, 1962.
- 11 - EHRLICHER H., PILZ W.  
Industrie hygienische und arbeitsmedizinische Massnahmen bei  
der Verwendung von Isocyanaten (Desmodur) und analytische -  
Bestimmung einiger aromatischer Isocyanate.  
Arbeitsschutz, Heft 12, 276 - 281, 1956.
- 12 - ELKINS H.B., Mc CARL G.W., BRUGSCH H.G.  
Massachusetts Experience with Toluene Diisocyanate.  
Amer. Indust. Hyg. Assoc. J., 23, 265 - 272, 1962.
- 13 - FARHI M., MOREL Mme., Dr. CAVIGNEAUX A.  
Fiche toxicologique n° 46 : 2,4 diisocyanate de toluylène.  
I.N.S. édit., Paris, 1967.
- 14 - FRIEBEL H., LUCHSTRATH H.  
Zur Wirkung von Toluylendiisocyanat (Desmodur T) auf die  
Atemwege.  
Arch. Exper. Path. u. Pharmacol., 227, 92 - 110, 1955.
- 15 - FUCHS S., VALADE P.  
Etude clinique et expérimentale sur quelques cas d'intoxication  
par le Desmodur T (Diisocyanate de touylène 1-2-4 et 1-2-6)  
Arch. Mal. Prof., 12, 191 - 196, 1951.
- 16 - CANDEVIA B.  
Studies of Ventilatory Capacity and Histamine Response During  
Exposure to Isocyanate Vapour In Polyurethane Foam Manufacture.  
Brit. J. Indust. Med., 20, 204 - 209, 1963.
- 17 - GARCIA SAN MIGUEL J.  
Experiencias en el control de los obreros expuestos a la  
accion del toluen-di-isocuanato.  
XIV Congresso internacional de Medicina del Trabajo,  
Madrid 1963, vol. IV, communic.286.



- 18 - GERNEZ RIEUX C., MARCHAND M., MOUNIER-KUEN P., POLICARD A. et ROCHE L.  
Broncho-pneumopathies professionnelles.  
Masson édit., Paris 1961, 168-189.
- 19 - HAMA G.M.  
Symptoms in Workers Exposed to Isocyanates.  
A.M.A. Arch. Indust. Health, 16, 232-233, 1957.
- 20 - HANSON N.W., REILLY D.A., STAGG H.E.  
The determination of toxic substances in air.  
Heffer édit., Cambridge 1965, 191-194.
- 21 - HASSMAN P.  
Lésions respiratoires associées à la fabrication d'élastomère de polyuréthane.  
Pracovni Lékařství, 20, 105-108, 1968.
- 22 - HENSCHLER D., ASSMANN W., MEYER K.O.  
Zur Toxicologie der Toluylendiisocyanate.  
Arch. Toxikol., 19, 364-387, 1962.
- 23 - HOGDSON G.  
The effects of the skin of some new adhesives and laminating materials.  
Brit. J. Derm., 72 95-104, 1960.
- 24 - JENNINGS G.H., GOWER N.D.  
Thrombocytopenic Purpura in Toluene Di-isocyanate workers.  
Lancet, I, 406-408, 1963.
- 25 - JOHNSTONE R.T.  
Toluene 2-4 Diisocyanate : Clinical Features.  
Indust. Med. Surg., 26, 33-34, 1957.
- 26 - KESSLER R.  
Pulmonary Sensitization Toluene Diisocyanate.  
J. Occup. Med., 2, 143, 1960.
- 27 - KLAVIS V.G., SCHULZ L.C.  
Tierexperimentelle Untersuchungen Über spezifische Wirkungen und Spätfolgen nach Desmodur 15.  
Arch. Toxikol., 17, 338-346, 1959.
- 28 - KONZEN R.B., CRAFT B.F., SCHEEL L.D., GORSKI C.H.  
Human Response to Low Concentrations of p-p'-Diphenylmethane Diisocyanate (MDI).  
Amer. Indust. Hyg. Assoc. J., 27, 121-127, 1966.



29 - LEFAUX R.

Toxicologie des matières plastiques.  
Arch. Mal. Prof., 6, 554-558, 1955.

30 - LEFAUX R.

Chimie et toxicologie des matières plastiques.  
Compagnie Française d'Editions édit., Paris 1964, 116-122.

31 - LESAGE R.

La toxicité des isocyanates.  
Conc. Méd., 4, 85-88, 1963.

32 - LEUPOLD F.

Beitrag zur Frage der Schädigung durch Isocyanate.  
Arztl. Wschr., 15, 74, 1960.

33 - LONGLEY E.O.

Methane Diisocyanate : a Respiratory Hazard ?  
Arch. Environ; Health., 8, 898, 1964.

34 - Mc CORMICK W.

Physiological Effects to some newer Industrial Materials.  
Indust. Med. Surg., 26, 271, 1957.

35 - MALTEN K.E., ZIELHUIS R.L.

Industrial toxicology and dermatology in the production and  
processing of Plastics.  
Elsevier édit., Amsterdam 1964, 85-101.

36 - MANTZ J.M., BLOCK R., MEUNIER-CARRUS J.

Manifestations asthmatiques dues à l'inhalation d'un isocyanate  
(Desmodur T), à propos de 66 observations.  
Rev. Franç., Allergie, I, 14-26, 1966.

37 - MANTZ J.M., HAMMANN B., TEMPE J.D., MEYER A.

L'asthme aux isocyanates.  
Arch. Mal. Prof., 28, 673-676, 1967.

38 - MARCALI K.

Microdetermination of Toluene Diisocyanates in Atmosphere.  
Anal. Chem., 29, 552-558, 1957.

39 - MARCHAND M., VOISIN C., JACOB M., MASURE J., SAVINEL E.

Pneumopathie par inhalation d'isocyanates.  
Arch. Mal. Prof., 24, 381-384, 1963.



40 - MARKHAM T.N., FISHBURN C.W.

Sensitivity to Toluene-Diisocyanate in an adhesive.  
J. Occup. Med., 9, 471-473, 1967.

41 - MAXON F.C.

Respiratory Irritation from Toluene Diisocyanate.  
Arch. Environ. Health., 8, 755-758, 1964.

42 - MUNN A.

Experiences with Diisocyanates.  
Trans. Indust. Med. Offic., 9, 134-138, 1960.

43 - MUNN A.

Hazards of Isocyanates.  
Ann. Occup. Hyg., 8, 163-169, 1965.

44 - NAKANISHI S., NAMIKI S.

Symptoms in workers exposed to isocyanates.  
Occup. Hyg. Abstract., 34, 352, 1959.

45 - NIEWENHUIS R. et coll.

Toxicity of Chronic Low Level Exposures to Toluene Diisocyanate  
in Animals.  
Amer. Indust. Hyg. Assoc.J., 26, 143-146, 1965.

46 - PETERS J.M., MURPHY R.L.H., PAGNOTTO L.D., Van GANSE W.F.

Acute Respiratory Effects in workers Exposed to Low Levels  
of Toluene Diisocyanate (TDI).  
Arch. Environ. Health, 16, 642-647, 1968.

47 - REINL W.

Über Erkrankungen bei der Verarbeitung von Kunststoffen auf der  
Basis des Polyurethane.  
Zbl. Arbeitsmed., 3, 103-107, 1953.

48 - ROBINSON D.B.

Atmospheric determination of Toluylene diisocyanates.  
Amer. Indust. Hyg. Assoc. J., 23, 228-230, 1962.

49 - SANDS F.W., BOFFARDI G., JAMES K.E., LUNDY W., WALSH W.S.

TDI toxicity report.  
Amer. Indust. Hyg. Assoc. Quart., 18, 331, 1957.

50 - SAX I.N.

Dangerous Properties of Industrial Materials.  
Reinhold Book Corp. édit., New York, 1968, 923.



- 51 - SCHEEL L.D., KILLENS R., JOSEPHSON A.

Immunochemical Aspects of Toluene Diisocyanate (TDI) Toxicity.  
Amer. Indust. Hyg. Assoc. J., 25, 179-184, 1964.

- 52 - SCHUR E.

Schädigung durch Desmodur Lacke, Reizgas oder Allergie ?  
Med. Klin., 54, 168-170, 1959.

- 53 - SCHURMANN D.

Gesundheitsschäden durch neuartige Lacke und Schaumstoffe.  
Dtsch. Med. Wschr., 45, 1661-1663, 1965.

- 54 - SEIDEL H., POHLE H.

Zur Schädigung der Atmungsorgane durch Desmodur.  
Der Tuberkulosearzt, 14, 675-686, 1960.

- 55 - SILVER H.M.

Toluene Diisocyanate Asthma.  
Arch. Inter. Med., 112, 401-404, 1963.

- 56 - STRAYER S.C.

Safe use and safe handling of organic isocyanates.  
Arch. Indust. Health, 19, 351-353, 1959.

- 57 - SWEET L.C.

Toluene diisocyanate asthma.  
Univ. Mich. Med. Cent. J., 34, 27-29, 1968.

- 58 - SWENSSON A., HOLMQUIST C., LUNDGREN K.

Injury to the Respiratory Tract by Isocyanates used in Making  
Lacquers.  
Brit. J. Indust. Med., 12, 50-56, 1955.

- 59 - THOMPSON G.E., SCHEEL L.D.

Alteration of Lung Pathology from Diisocyanate by glycemic or  
sensitizing Agents.  
Arch. Environ. Health, 16, 363-370, 1968.

- 60 - TRENCHARD H., HARRIS W.C.

An Outbreak of Respiratory Symptoms caused by Toluene di-isocyanate.  
Lancet, I, 404-406, 1963.

- 61 - TRUFFERT L.

Aspects toxicologiques de l'industrie des matières plastiques.  
Arch. Mal. Prof., 20, 43-50, 1959.



62 - WALWORTH H.T., VIRCHOW W.E.

Industrial Hygiene Experiences with Toluene Diisocyanate.  
Amer. Indust. Hyg. Assoc. J., 20, 205-210, 1959.

63 - WILLIAMSON K.S.

Studies of Diisocyanate Workers, I.  
Trans. Assoc. Indust. Med. Officers, 14, 81-88, 1964.

64 - WILLIAMSON K.S.

Studies of Diisocyanate Workers, II.  
Trans. Assoc. Indust. Med. Officers, 15, 29-35, 1965.

65 - WOODBURY J.W.

Asthmatic syndrome Following Exposure to Toluylene Diisocyanate.  
Indust. Med. Surg., 25, 540-543, 1956.

66 - ZAPP J.A.

Hazards of isocyanates in polyurethane foam plastic production.  
Arch. Indust. Health, 15, 324-330, 1957.

67 - Anonyme

Hazards of Diisocyanates.  
Lancet, I, 32-33, 1966.

68 - Anonyme

Toluene diisocyanate, TDI, Hygienic Guide Series.  
Amer. Indust. Hyg. Assoc. J. , 28, 90-94, 1967.

69 - Anonyme

Valeurs limites de concentration des substances toxiques dans l'air.  
Cahiers de Notes Documentaires n° 54, 99-112, 1969.  
I.N.R.S. édit., Paris, note 631-54-69.

---





